

# PRODUCTION OF MANDELIC ACID DERIVATIVE

Patent Number: JP10059895

Publication date: 1998-03-03

Inventor(s): NISHIZAWA SUSUMU; MATSUDA NORIO; TSUNODA RISA

Applicant(s):: SUMIKA FINE CHEM KK

Requested Patent: JP10059895

Application Number: JP19960234704 19960815

Priority Number(s):

IPC Classification: C07C59/48 ; C07C51/08 ; C07C59/50 ;  
C07C59/56 ; C07C59/64

EC Classification:

Equivalents:

---

## Abstract

---

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To safely obtain the subject compound in a high yield and in a high purity in one process by dropping an acid to an aldehyde derivative in the presence of a cyano compound and subsequently hydrolyzing the reaction product with a mineral acid.

**SOLUTION:** This method for producing a mandelic acid derivative comprises dropping an acid (A) to an aldehyde derivative of the formula ( $R^{<1>}$  -  $R^{<3>}$  are each H, a halogen, a 1-5C alkyl, a 1-5C alkoxy, hydroxyl group, phenyl which may be substituted) in the presence of (B) a cyano compound in a solvent and subsequently hydrolyzing the obtained corresponding mandelonitrile derivative with a mineral acid. The solvent is especially preferably ethyl acetate, and is used in an amount of 0.5-5 weight times that of the component A. The component B includes sodium cyanate and potassium cyanate, and is used in an amount of 1-4 moles, preferably 1.1-1.3 moles, per mole of the component A. Thereby, the mandelic acid derivative useful as a synthetic intermediate for medicines can safely be obtained in a high yield and in a high purity in only one process.

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-59895

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月3日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07C 59/48		2115-4H	C07C 59/48	
51/08		2115-4H	51/08	
59/50		2115-4H	59/50	
59/56		2115-4H	59/56	
59/64		2115-4H	59/64	
審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 5 頁)				

(21) 出願番号 特願平8-234704

(22) 出願日 平成 8 年(1996) 8 月15 日

(71) 出願人 592120519

住化ファインケム株式会社

大阪市西淀川区歌島三丁目 1 番21号

(72) 発明者 西澤 進

大阪市西淀川区歌島 3 丁目 1 番21号 住化

ファインケム株式会社総合研究所内

(72) 発明者 松田 礼生

大阪市西淀川区歌島 3 丁目 1 番21号 住化

ファインケム株式会社総合研究所内

(72) 発明者 角田 理佐

大阪市西淀川区歌島 3 丁目 1 番21号 住化

ファインケム株式会社総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 細田 芳徳

(54) 【発明の名称】 マンデル酸誘導体の製造方法

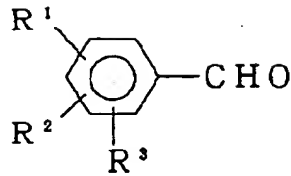
(57) 【要約】

【解決手段】 アルデヒド誘導体に、シアン化合物の存在下、溶媒中で酸を滴下してマンデロニトリル誘導体とし、これを単離することなく鉱酸により加水分解することを特徴とするマンデル酸誘導体の製造方法。

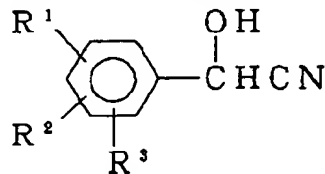
【効果】 本発明の製造方法により、高収率、高純度で、かつ安全にマンデル酸誘導体を得ることが可能となった。

## 【特許請求の範囲】

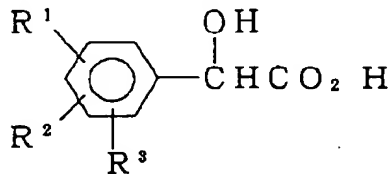
## 【請求項 1】 一般式 (I)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は同一または相異なっているいてもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、炭素数 10 1 ~ 5 のアルキル基、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基、水酸基、または置換基を有しても良いフェニル基を表



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は一般式 (I) 中における  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  とそれぞれ同一の意味を表 20 す。) で示されるマンデロニトリル誘導体とし、これを



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は一般式 (I) 中における  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  とそれぞれ同一の意味を表 30 す。) で示されるマンデル酸誘導体の製造方法。

【請求項 2】 溶媒が、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン、酢酸、メタノール、エタノール、プロパノール等の有機溶媒、水またはそれらの混合溶媒であることを特徴とする請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】 加水分解する際に、加熱して溶媒を留去することを特徴とする請求項 1 または 2 記載の製造方法。

【請求項 4】 加水分解する際に加える鉱酸とともに、酢酸を加えることを特徴とする請求項 1 ~ 3 いずれか記載の製造方法。

【請求項 5】 一般式 (III) で示されるマンデル酸誘導体が 4-フェニルマンデル酸であることを特徴とする請求項 1 ~ 4 いずれか記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、マンデル酸誘導体の製造方法に関する。マンデル酸誘導体は、医薬品の合成中間体として有用である。

## 【0002】

【従来の技術】 マンデル酸誘導体には従来より種々の製 50

## 【化 1】

(I)

す。) で示されるアルデヒド誘導体に、シアン化合物の存在下、溶媒中で酸を滴下して一般式 (II)

## 【化 2】

(II)

単離することなく鉱酸により加水分解することを特徴とする一般式 (III)

## 【化 3】

(III)

造方法が提案されている。代表的なものとして、Org. Synth., Coll. Vol., I, 336 (1941) (方法 1)、Org. Synth., Coll. Vol., III, 538 (1955) (方法 2)、A. Merz, Synthesis, 724 (1974) (方法 3) に記載されている方法が知られている。しかしながら、方法 1 は工程数が多く、煩雑であり、方法 2 は安価な原料を使用するが、工程が煩雑で製品の純度が低く、方法 3 は工程は短い、収率が低く臭気ははなはだしい、等の問題点がある。これら以外の方法も知られているが同様の問題点があり、いずれも工業的に有利な方法とはいえない。

## 【0003】

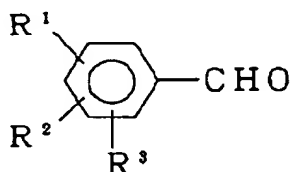
【発明が解決しようとする課題】 従って本発明の目的は、簡便かつ工業的に有利なマンデル酸誘導体の製造方法を提供することにある。

## 【0004】

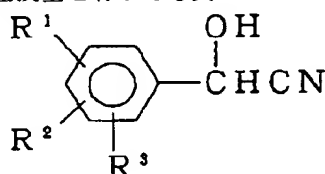
【課題を解決するための手段】 そこで本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討した結果、アルデヒド誘導体に、シアン化合物の存在下、酸を滴下することにより、アルデヒド誘導体に青酸を付加させてマンデロニトリル誘導体とし、これを単離することなく鉱酸により加水分解して、アルデヒド誘導体よりわずかに一工程で、マンデル酸誘導体を高収率、高純度でしかも安全に製造することができることを見出した。特に 4-フェニルマン

3

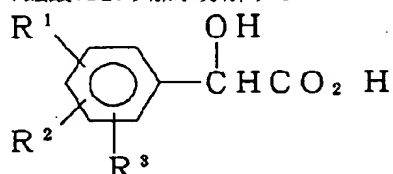
デル酸のように、従来法では収率、純度が低いとされたフェニル基で置換されたものであっても、極めて高収率、高純度であった。本発明は、かかる発見に基づき完成するに至ったものである。



【0007】(式中、R¹、R² および R³ は同一または相異なっているもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 1～5 のアルコキシ基、水酸基、または置換基を有しても良いフェニ



【0009】(式中、R¹、R² および R³ は一般式 (I) 中における R¹、R² および R³ とそれぞれ同一の意味を表す。) で示されるマンデロニトリル誘導体とし、これを単離することなく鉍酸により加水分解するこ



【0011】(式中、R¹、R² および R³ は一般式 (I) 中における R¹、R² および R³ とそれぞれ同一の意味を表す。) で示されるマンデル酸誘導体の製造方法、(2) 溶媒が、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン、酢酸、メタノール、エタノール、プロパノール等の有機溶媒、水またはそれらの混合溶媒であることを特徴とする前記 (1) 記載の製造方法、(3) 加水分解する際に、加熱して溶媒を留去することを特徴とする前記 (1) または (2) 記載の製造方法、(4) 加水分解する際に加える鉍酸とともに、酢酸を加えるこ

【0012】

【発明の実施の形態】以下に、本発明について詳細に説明する。本発明では、まず一般式 (I) で示されるアルデヒド誘導体に、シアン化合物の存在下、溶媒中で酸を滴下することにより、アルデヒド誘導体に青酸を付加さ

4

【0005】即ち、本発明の要旨は、(1) 一般式 (I)

【0006】

【化4】

(I)

ル基を表す。) で示されるアルデヒド誘導体に、シアン化合物の存在下、溶媒中で酸を滴下して一般式 (II)

【0008】

【化5】

(II)

とを特徴とする一般式 (III)

【0010】

【化6】

(III)

せて一般式 (II) で示されるマンデロニトリル誘導体を生成させる。

【0013】その工程としては、溶媒中のアルデヒド誘導体に、シアン化合物水溶液と酸をそれぞれ滴下する方法や、溶媒中のアルデヒド誘導体とシアン化合物に、酸を滴下する方法等が挙げられるが、本発明においては、溶媒中のアルデヒド誘導体とシアン化合物に、酸を滴下する方法が好ましい。

【0014】本発明の原料となるアルデヒド誘導体は、一般式 (I) で示される。式中、R¹、R² および R³ は同一または相異なっているもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 1～5 のアルコキシ基、水酸基、または置換基を有しても良いフェニル基を表す。炭素数 1～5 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が例示できる。炭素数 1～5 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキ

シ基、ペンチルオキシ基等が例示できる。フェニル基に置換していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基、水酸基等が例示できる。

【0015】具体的には、ベンズアルデヒド、4-フルオロベンズアルデヒド、4-クロロベンズアルデヒド、4-ブロモベンズアルデヒド、4-メチルベンズアルデヒド、4-エチルベンズアルデヒド、4-プロピルベンズアルデヒド、4-ブチルベンズアルデヒド、4-ペンチルベンズアルデヒド、4-メトキシベンズアルデヒド、4-エトキシベンズアルデヒド、4-プロポキシベンズアルデヒド、4-ブトキシベンズアルデヒド、4-ペンチルオキシベンズアルデヒド、4-ヒドロキシベンズアルデヒド、4-フェニルベンズアルデヒド等が例示できる。これらは市販品をそのまま利用することができる。

【0016】本発明において使用される溶媒としては、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン、酢酸、メタノール、エタノール、プロパノール等の有機溶媒、水またはそれらの混合溶媒が用いられるが、特に酢酸エチルが好ましい。またその使用量はアルデヒド誘導体に対して0.5~5重量倍が好ましい。

【0017】本発明に使用されるシアン化合物としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等があげられる。またその使用量は、アルデヒド誘導体1モルに対して1~4モル、好ましくは1.1~1.3モルが好ましい。

【0018】本発明に使用される酸としては、塩酸、硫酸等の鉱酸、メタンスルホン酸等の有機酸等が用いられるが、鉱酸が好ましく、なかでも特に塩酸が好適に用いられる。またその使用量はアルデヒド誘導体1モルに対して1~3モルが好ましい。

【0019】反応温度は通常0~30℃で、また反応時間は、酸を滴下し終わると殆どアルデヒド誘導体の未反応物は残存しないため、短時間でもよいが、通常30分~4時間かけて酸を滴下するのが好ましい。

【0020】このようにして得られたマンデロニトリル誘導体は、一般式(II)で示される。式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は一般式(I)中におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>とそれぞれ同一の意味を表す。具体的には、マンデロニトリル、4-フルオロマンデロニトリル、4-クロロマンデロニトリル、4-ブロモマンデロニトリル、4-メチルマンデロニトリル、4-エチルマンデロニトリル、4-プロピルマンデロニトリル、4-ブチルマンデロニトリル、4-ペンチルマンデロニトリル、4-メトキシマンデロニトリル、4-エトキシマンデロニトリル、4-プロポキシマンデロニトリル、4-ブトキシマンデロニトリル、4-ペンチルオキシマンデロニトリル、4-ヒドロキシマンデロニトリル、4-フェニルマンデロニトリル等が例示できる。

【0021】生成した一般式(II)で示されるマンデロニトリル誘導体は安定性が悪く、また未反応の青酸が残存しているため、本発明では、これを単離することなく鉱酸単独または鉱酸とさらに酢酸の存在下に加水分解させて一般式(III)で示されるマンデル酸誘導体とする。

【0022】これによって、本発明では、シアン化合物を使用するが、密閉容器内で使用し、生成するマンデロニトリル体を単離することなくそのまま鉱酸などを加えて加水分解させるため、安全に一般式(III)で示されるマンデル酸誘導体を得ることができる。

【0023】加水分解は、通常0~30℃の温度で鉱酸を加え、その後50~110℃に加熱することにより行われる。反応時間は反応温度により異なるが、通常2~10時間程度である。本発明においては、加熱の際に溶媒を留去してもかまわない。

【0024】加水分解のための鉱酸としては、塩酸、硫酸等が挙げられるが、特に塩酸が好ましい。またその使用量は、アルデヒド誘導体1モルに対して1~15モル、特に2~8モルが好ましい。本発明においては、水および酢酸エチル等の有機溶媒の両者に可溶性酢酸をさらに加えることにより、加水分解を促進させることができる。その使用量はアルデヒド誘導体に対して1~3重量倍が好ましい。

【0025】生成したマンデル酸誘導体は濾過、洗浄、有機溶媒での抽出、晶析等の通常操作により取り出される。

【0026】このようにして得られるマンデル酸誘導体は、一般式(III)で示される。式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は一般式(I)中におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>とそれぞれ同一の意味を表す。具体的には、マンデル酸、4-フルオロマンデル酸、4-クロロマンデル酸、4-ブロモマンデル酸、4-メチルマンデル酸、4-エチルマンデル酸、4-プロピルマンデル酸、4-ブチルマンデル酸、4-ペンチルマンデル酸、4-メトキシマンデル酸、4-エトキシマンデル酸、4-プロポキシマンデル酸、4-ブトキシマンデル酸、4-ペンチルオキシマンデル酸、4-ヒドロキシマンデル酸、4-フェニルマンデル酸等が例示できる。本発明の製造方法によって得られるマンデル酸誘導体は、医薬品の合成中間体として有用である。

【0027】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

【0028】実施例1

100mlフラスコに酢酸エチル20ml(18g)と4-フェニルベンズアルデヒド10g(55ミリモル)とシアン化カリウム4g(61.4ミリモル)を仕込み、15~20℃で濃塩酸6.3g(60.5ミリモル)を70分かけて滴下した。同温度で1時間攪拌した

のち、濃塩酸60g(0.58モル)を滴下し85~90℃に加熱して酢酸エチルを留去した。2時間加熱し、室温まで冷却して濾過、水洗浄、乾燥することにより1

元素分析実測値

計算値(C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>)

炭素

炭素

73.4% 水素 5.5%

73.4% 水素 5.3%

#### 【0029】実施例2

100mlフラスコに酢酸エチル20ml(18g)と4-フェニルベンズアルデヒド10g(55ミリモル)とシアン化カリウム4g(61.4ミリモル)を仕込み、10~15℃で濃塩酸6.3g(60.5ミリモル)を45分かけて滴下した。次いで20重量%塩酸水溶液45ml(0.25モル)を注入し、85~90℃に加熱して酢酸エチルを留去した。85℃で2時間加熱し、室温まで冷却して濾過、水洗浄、乾燥することにより12.2gの4-フェニルマンデル酸を得た。(収率96.5%、HPLC純度=95.1%)

#### 【0030】実施例3

100mlフラスコにトルエン10ml(8.7g)と4-フェニルベンズアルデヒド10g(55ミリモル)を仕込み、まず、15~20℃でシアン化カリウム5.4g(83ミリモル)を水10mlに溶解した液を、次いで濃塩酸11.4ml(0.13モル)を、90分かけてそれぞれ滴下した。濃塩酸60ml(0.69モル)を注入し、75~80℃に加熱して5時間攪拌した。室温まで冷却して濾過、水洗浄、乾燥することにより12.4gの4-フェニルマンデル酸を得た。(収率99.3%、HPLC純度=93.5%)

#### 【0031】実施例4

2Lフラスコに酢酸エチル400ml(360g)と4-フェニルベンズアルデヒド200g(1.098モル)とシアン化カリウム86g(1.32モル)を仕込み、20~25℃で濃塩酸137g(1.32モル)を3時間かけて滴下した。2時間攪拌後、20重量%塩酸水溶液1132ml(6.2モル)を注入し、90~95℃に加熱して酢酸エチルを留去した。95~100℃で5時間加熱し、室温まで冷却して濾過、水洗浄、乾燥することにより250gの4-フェニルマンデル酸を得た。(収率99.9%、HPLC純度=99.2%)

#### 【0032】実施例5

酢酸エチル1200ml(1080g)と4-フェニルベンズアルデヒド600g(3.29モル)とシアン化カリウム258g(3.96モル)を仕込み、16~26℃で濃塩酸413g(3.96モル)を3時間かけて滴下した。2時間攪拌後、酢酸1200ml(1080g)と濃塩酸810ml(9.3モル)を注入し、90~100℃に加熱して酢酸エチルを留去した。水1500mlを加え、98~106℃で5時間加熱し、室温まで冷却して濾過、水洗浄、乾燥することにより725g

2gの4-フェニルマンデル酸を得た。(収率96.1%、HPLC純度=96%)

の4-フェニルマンデル酸を得た。(収率96.5%、HPLC純度=99%)

#### 【0033】実施例6

水20ml(20g)と4-フェニルベンズアルデヒド10g(55ミリモル)のスラリー液に、シアン化カリウム7.2g(0.198モル)を水20mlに溶解した液と濃塩酸11.4g(0.11モル)を8~15℃で2時間かけて滴下した。次いで濃塩酸60ml(0.69モル)を注入し、68~70℃に10時間加熱した。室温まで冷却して濾過、水洗浄、乾燥することにより6.12gの4-フェニルマンデル酸を得た。(収率96.7%、HPLC純度=96%)

#### 【0034】実施例7

酢酸エチル1200ml(1080g)に4-フェニルベンズアルデヒド600g(3.29モル)を加えて溶解した後、シアン化カリウム258g(3.95モル)を水720mlに溶解した液を加えて約15℃に冷却した。次いで10~30℃で濃塩酸413g(3.95モル)を3時間かけて滴下し、1時間攪拌した。酢酸1258gと濃塩酸948g(9.08モル)を注入し、85~90℃に加熱して5時間還流した後、90~100℃で酢酸エチルを留去し、水780gを加え、さらに105℃まで昇温した。2時間攪拌後、室温まで冷却して濾過、水洗浄、乾燥することにより724gの4-フェニルマンデル酸を得た。(収率96.3%、HPLC純度=99.3%)

#### 【0035】実施例8

4-フェニルベンズアルデヒド100g(0.549モル)を酢酸エチル200ml(180g)に溶解し、シアン化カリウム43g(0.66モル)を水120mlに溶解した液と混合した。次いで、15~25℃で濃塩酸72.6g(0.7モル)を2時間かけて滴下し、1時間攪拌した。酢酸215gと濃塩酸360g(3.5モル)を注入し、80~85℃に加熱して4時間還流した後、85~95℃で酢酸エチルを留去し、25℃に冷却した。晶析した結晶を濾過、水洗浄、乾燥することにより120.7gの4-フェニルマンデル酸を得た。(収率96.4%、HPLC純度=98.6%)

#### 【0036】

【発明の効果】本発明の製造方法により、高収率、高純度で、かつ安全にマンデル酸誘導体を得ることが可能となった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**